COVID-19 Hastalarında Hastalık Şiddeti ile Viral Döngü Eşik Değeri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Disease Severity and Viral Cycle Threshold Value in COVID-19 Patients

Arif Doğan Habiloğlu[1], Cihadiye Elif Öztürk[2], Mehmet Ali Özel[3], Serkan Demircan[4], Burcu Ceren Uludoğan[5], Nagihan Memiş[2], Özlem Ataoğlu[6], Muhammed Engin Özcan[7]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye; [2]Düzce Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye; [3]Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Düzce, Türkiye; [4]Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Düzce, Türkiye; [5]Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Düzce, Türkiye; [6]Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Düzce, Türkiye; [7]Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Birimi, Düzce, Türkiye

ÖZET

Amaç: Literatüre göre bazı viral hastalıklarda, viral yük ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki vardır. COVID-19'da ise SARS-CoV-2 viral yükünün hastalık şiddeti üzerine etkisini gösteren çalışmaların sonuçları çelişkili olup söz konusu bulguların, hastaların semptom süreleri ve örnekleme tekniği gibi nedenlerle tespit edilen viral yükün etkilenmesinden kaynaklaması olasıdır. Çalışmamız tespit edilen viral yük ile COVID-19 hastalarının klinik durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve literatürde bulunan çelişkili sonuçları açıklamayı amaçladı.

Yöntemler: COVID-19 ön tanısı ile 01 Mayıs – 31 Haziran 2020 tarihleri arasında merkezimize başvuran hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Moleküler tanı için Bio-Speedy® SARS CoV-2 RT-qPCR kiti (Bioeksen AR-GE Teknolojiler, Türkiye) kullanıldı. Kombine burun ve boğaz sürüntüsünde polimeraz zincir reaksiyonu ("polymerase chain reaction – PCR") ile SARS-CoV-2 saptanan hastalara COVID 19 tanısı koyuldu ve çalışmaya dahil edildi. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına uygun olarak hafif-orta ve şiddetli klinik olarak iki gruba ayrıldı. Demografik verilerin yanı sıra laboratuvar, klinik ve radyolojik sonuçlar elektronik kayıtlardan alındı.

Bulgular: Kohortun tamamı 285 hasta olup 254'ü hafif-orta klinik seyir gösterirken, 31'i şiddetli klinikle seyrediyordu. İstatistiksel analizler, iki grup arasında tanı anına kadar geçen semptom süresinin ve viral yükün benzer olduğunu gösterdi (p>0.05). İki grubun tek değişkenli analizinde; yaş, hastanede kalış süresi, bilgisayarlı tomografi skorları, serum D-dimer, üre, kreatinin, ferritin, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), gama-glutamil transferaz (GGT), troponin, C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil değerleri açısından anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi. Bununla birlikte çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; yalnızca ferritin, CRP ve LDH'nin şiddetli klinik seyir ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (p<0.05).

Sonuç: COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2 viral yükü ile klinik şiddet arasında pozitif bir ilişki bulunamadı. Bu nedenle, hastalık şiddetini öngörmede kullanılmasını önermiyoruz. Diğer yanda; ferritin, CRP ve LDH yüksekliğinin şiddetli klinik seyre eşlik ettiğini tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: viral yük, COVID-19, klinik şiddet

ABSTRACT

Objective: There is a positive and significant relationship between severity and viral load in some viral diseases. Studies on the relationship between SARS-CoV-2 viral load at diagnosis and severity of coronavirus disease-2019 (COVID-19) have yielded conflicting results. Therefore, we aimed to evaluate the relationship between viral load and the clinical status of patients with COVID-19.

Methods: Data of the patients diagnosed with COVID-19 and admitted to our center between May 01 and June 31, 2020, were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups according to their clinical characteristics as mild-moderate and severe. The demographic, laboratory, clinical, and radiological data were retrieved from electronic folders.

Results: The entire cohort included 285 patients; 254 had a mild-moderate clinical course, and 31 had a severe course. Statistical analyses revealed that SARS-CoV-2 viral load was not associated with symptom duration and clinical status (p>0.05). According to multivariate logistic regression analysis, only ferritin, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase elevations were positively correlated with severe clinical course. (p<0.05).

Conclusion: We do not recommend using viral load to predict disease severity in COVID-19. We also found that only ferritin, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase accompanied severe clinical course.

Keywords: cycle threshold, COVID-19, clinical severity

Cite this article as: Habiloğlu AD, Öztürk CE, Özel MA, et al. [Evaluation of the relationship between disease severity and viral cycle threshold value in COVID-19 patients]. Klimik Derg. 2022;35(4):215-9. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Arif Doğan Habiloğlu, **E-posta / E-mail:** arifhabiloglu@gmail.com, **Geliş / Received:** 12 Şubat / February 2022, **Kabul / Accepted:** 16 Ağustos / August 2022, **Yayın Tarihi / Published Date:** 17 Kasım / November 2022, **DOI:** 10.36519/kd.2022.4216

GİRİŞ

İlk koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) olgusu Çin'in Vuhan kentinde teşhis edilmiştir (1). COVID-19 olguları; asemptomatik seyir, pnömoni, akut solunum sıkıntısı ve çoklu organ yetmezliği gibi farklı klinik tablolar göstermektedir (2). Benzer demografik özelliklere sahip COVID-19 hastalarının klinik seyrindeki farklılıklara birçok faktörün sebep olabileceği gösterilmiştir (3). COVID-19 bazı hastalarda ölümcül seyredebildiğinden, hekimlerin hastalığın şiddetini objektif olarak değerlendirmesinin yanı sıra olumlu ve olumsuz prognostik faktörleri bilmesi önemlidir (4, 5).

Viral yükün; influenza ve respiratuar sinsityal virus pnömonisi de dahil olmak üzere birçok viral hastalıkta hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğu bildirilirken, literatürde SARS-CoV-2 viral yükünün COVID-19 klinik şiddetini tahmin etmedeki rolüne ilişkin çelişkili bulgular mevcuttur (6-9). Polimeraz zincir reaksiyonu ("polymerase chain reaction – PCR"), viral RNA eşik değerini aşan saptanabilir bir konsantrasyona ulaşana kadar çoğaltılır (8). Bunun gerçekleşmesi için gerekli olan döngü sayısı, döngü eşik ("cycle threshold – Ct") değeridir. Bu nedenle, bir hasta örneğinin Ct değeri ne kadar düşükse, viral yük o kadar yüksektir.

Çalışmamız, COVID-19 hastalık şiddetini tahmin etmede SARS-CoV-2 viral yükünün rolünü analiz etmeyi amaçladı. Ayrıca, laboratuvar verileri ve radyolojik şiddet skorlaması gibi potansiyel prognostik belirteçlerin rollerini değerlendirmeyi de amaçladık.

YÖNTEMLER

Hastalar

Hastanemizin COVID-19 polikliniğine 01 Mayıs – 31 Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran erişkin (yaş>18) hastalar değerlendirildi. Kombine burun ve boğaz sürüntüsünde PCR ile SARS-CoV-2 saptanan hastalara kesin tanı koyuldu ve çalışmaya dahil edildi (10).

Demografik veriler, semptomlar, semptomların süresi, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) sevk ve hastane içi mortalite gibi klinik sonuçlar değerlendirildi. Laboratuvar verilerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayıları, C-reaktif protein (CRP), ferritin, magnezyum (Mg), kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamil transferaz (GGT), troponin ve D-dimer seviyeleri elektronik hasta kayıtlarından alındı. Tüm laboratuvar testleri PCR testi ile aynı gün yapıldı.

Hastalar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün sınıflandırmasına uygun olarak hafif-orta veya şiddetli klinik olarak iki gruba ayrıldı; takipnesi ≥30/dk ve oda havasında SpO_2 ≤%90 olan hastalar şiddetli kliniğe sahip olarak kabul edildi (11).

Çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 20 Temmuz 2020 tarih ve 2020/156 karar numarasıyla onay alınmıştır.

PCR

Nazofaringeal sürüntü örnekleri, uygun taşıma teknikleri ile laboratuvara gönderildi. Virus varlığının tespitinde Bio-Speedy® SARS CoV-2 RT-qPCR kiti (Bioeksen AR-GE Teknolojiler, Türkiye) kullanıldı. Virus RNA'sının varlığı yarı nicel olarak değerlendirildi.

Gerçek zamanlı PCR reaksiyonları, numunedeki floresan miktarını tespit ederek pozitifliği belirler (12) ve Ct değeri, oluşan floresan miktarının, eşik değerini aştığı döngü sayısıdır. Ct değeri ve hedef kopya sayısı ters orantılı olup Ct ne kadar küçükse, numunede o kadar fazla hedef nükleik asit bulunur. Çalışmamızda, reaksiyonlar, gerçek zamanlı PCR analizleri sırasında 40 döngü için çalıştırıldı; Ct<25 olması, yüksek miktarda hedef nükleik asit olduğunu gösteren güçlü pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Öte yandan, ≥25 olan değerler, orta ve minimum miktarda hedef nükleik asit gösteren orta-zayıf reaksiyonlar olarak değerlendirildi. Klinik durum ile viral hedef kopya sayısı arasındaki potansiyel korelasyon analiz edildi (Ct<25 veya Ct≥25).

Görüntüleme Tekniği ve Yorumlama

Tüm akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri Activion™ 16 (Toshiba Corp., Japonya) ile elde edildi. Görüntüleme parametreleri; 120 kVp gerilim ve 50-300 mAs otomatik akış modülasyonu olarak belirlendi. Görüntüler akciğer için WW ("window width")=1600 "Hounsfield unit" (HU) , WL ("window level")= -600 HU; mediasten için W=400 HU, L=-40 HU pencere ayarlarıyla değerlendirildi. PCR testi ile aynı gün akciğer BT incelemeleri yapıldı. Görüntü analizi, hastaların

Tablo 1. Klinik Seyir Bazında Demografik, Klinik ve Radyolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Klinik Seyir	Hafif-Orta (n=254)		Şiddetli (n=31)		Olasılık* *p*
	Ortalama	Medyan [IQR]	Ortalama	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	42.32±16.03	41 [26]	66.94±14.42	66 [20]	Z=-6.622 ***p*=0.000**
Semptom Süresi	2.23±2.23	2 [3]	3.06±2.7	2 [2]	Z=-1.792 ***p*=0.073**
Bilgisayarlı Tomografi Skoru	2.13±2.54	1 [4]	6.15±3.61	6 [4]	Z=-5.604 ***p*=0.000**
Ct Değeri	26.65±5.83	27 [8]	27.90±5.06	28 [8]	Z=-1.349 ***p*=0.177**
Yatış Süresi	6.14±3.4	6 [3]	13.81±13.01	9 [7]	Z=-5.03 ***p*=0.000**

IQR: "Interquartile range", **SS:** Standart sapma.
*Normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi (Z-tablo değeri) kullanıldı.

Tablo 2. Farklı Hastalık Şiddeti Olan Hastalar Arasında Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Klinik Seyir	Hafif-Orta (n=254)		Şiddetli (n=31)		Olasılık* *p*
	Ortalama	MedianMedyan [IQR]	Ortalama	MedianMedyan [IQR]	
D-dimer	570.36±974.73	340 [320]	1079.31±900.08	830 [1035]	Z=-5.049 ***p*=0.000**
Üre	27.96±12.41	26 [11]	42.81±16.98	39 [30]	Z=-5.236 ***p*=0.000**
Kreatinin	1.22±4.99	0.8 [0.2]	1.11±0.37	1 [0.4]	Z=-3.652 ***p*=0.000**
Ferritin	126.94±176.94	85.1 [120.2]	361.87±350.59	267.2 [359.6]	Z=-5.286 ***p*=0.000**
AST	25.99±17.68	22 [10]	36.68±17.27	35 [24]	Z=-4.199 ***p*=0.000**
ALT	24.23±18.28	18 [15]	45.35±97.04	21 [25]	Z=-1.841 *p*=0.066
LDH	228.34±59.23	221 [71]	330.24±92.32	304 [136.5]	Z=-5.929 ***p*=0.000**
ALP	77.61±21.85	75 [27.3]	88±92.33	66 [38]	Z=-1.484 *p*=0.138
GGT	30.01±28.64	22 [21]	77.83±156.39	28 [23.5]	Z=-2.747 ***p*=0.006**
Troponin	5.21±33.9	1.6 [0.4]	10.43±14.34	5.6 [9.7]	Z=-6.297 ***p*=0.000**
Mg	1.94±0.17	2 [0.2]	1.98±0.18	2 [0.2]	Z=-0.754 *p*=0.451
CRP	1.33±2.4	0.6 [1.2]	6.21±5.99	4.6 [6.8]	Z=-6.341 ***p*=0.000**
Lökosit	5947.94±2182.73	5485 [2850]	7089.26±3768.08	6555 [3978]	Z=-1.557 *p*=0.119
Nötrofil	3479.02±1679.08	3097 [2083]	4648.19±2628.18	3376 [3785]	Z=-2.322 ***p*=0.020**
Lenfosit	1792.59±784.54	1668 [920.5]	1655.93±988.32	1396 [581]	Z=-1.77 *p*=0.077
Monosit	533.34±214.48	493 [262.5]	573.10±348.58	519 [278]	Z=-0.06 *p*=0.952
Hb	26.20±133.73	13.9 [2.7]	12.82±1.57	12.8 [2.5]	Z=-2.822 ***p*=0.005**
Trombosit	215 777.79±67 535.81	215 200 [90 800]	199 038.71±69 496.65	185 600 [95 600]	Z=-1.706 *p*=0.088

AST: Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **ALP:** Alkalin fosfataz, **GGT:** Gamma-glutamil transferaz, **Mg:** Magnezyum, **CRP:** C-reaktif protein, **Hb:** Hemoglobin.
***Normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi (Z-tablo değeri) kullanıldı.

klinik ve laboratuvar verilerine "kör" bir radyolog tarafından Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi ("Picture Archiving Communication System – PACS") iş istasyonu kullanılarak yapıldı.

Akciğer BT bulguları; COVID-19 pnömonisi için literatürde tanımlanmış buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, kavitasyon, tomurcuklu ağaç, bronş duvarı kalınlaşması, traksiyon bronşektazisi, retiküler patern, subplevral bantlar, vasküler genişleme ve plevral efüzyon açısından değerlendirildi (12). COVID-19'da akciğer tutulum paternlerinin derecesini değerlendiren yarı nicel bir ölçek kullanıldı (13, 14). Bu ölçekte, her bir akciğer üst (karinanın üstünde), orta ve alt (inferior pulmoner venin altında) olmak üzere üç bölgeye ayrıldı. Her akciğer bölgesi için; 0=%0 tutulum, 1=%25'ten az tutulum, 2=%25 ile %50'den az tutulum, 3=%50 ile %75'ten az tutulum ve 4=%75 veya daha fazla tutulum olarak skorlandı. Genel BT skorları, altı akciğer bölgesinin tümünden alınan skorların toplamı olup 0 ile 24 arasındaydı.

Tablo 3. Ağır Klinik Seyir Gösteren Hastalar İçin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

	Beta	SS	Wald	SD	*p*	OR	%95 GA	
Ferritin	0.002	0.001	4.414	1	0.036	1.002	1.001	1.004
LDH	0.008	0.004	4.49	1	0.034	1.008	1.001	1.015
CRP	0.175	0.055	10.344	1	0.001	1.192	1.071	1.326
CCR=91.7% $^{*}\chi^2_{(8)}$=5.842; *p*=0.665								

SS: Standart sapma, **SD:** Serbest değişken, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **CRP:** C-reaktif protein, **OR:** "Odds ratio", **GA:** Güven aralığı, **CCR:** "Correct classification rate".
*Modelin anlamlılığı için Hosmer-Lemeshow test istatistikleri (χ2-tablosu) kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama ± standart sapmalar (SS) ve %95 güven aralığı (GA) olarak sunuldu. Çeyrekler arası aralıklara sahip yüzdeler ve medyanlar [IQR] uygun olan yerlerde hesaplandı. Verilerin normal dağılımı Mann-Whitney U ve Pearson-χ 2 testleri ile; normal dağılmayan nicel veriler arasındaki korelasyon ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Şiddetli klinik seyir ile ilgili faktörlerin belirlenmesinde ikili lojistik regresyon modeli kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değerleri anlamlı düzey olarak kabul edildi. "Cut-off" Ct değeri alıcı çalışma karakteristiği ("receiver operating charateristics – ROC") eğrisi analizi ile belirlendi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") versiyon 23.0 programı (IBM Corp., ABD) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 285 hasta dahil edilmiş olup 254'ünde hafif-orta klinik seyir, 31'inde ise şiddetli seyir izlendi. Cinsiyet dağılımları açısından iki hasta grubu benzerdi; ilk grubun %53.1'i, ikinci grubun %51.6'sı kadındı. SARS-CoV-2 viral yükü ve semptom süresi açısından da gruplar benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 1). Ancak bu iki grup arasında hasta yaşı ve hastanede yatış süreleri açısından anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 1). Şiddetli klinik seyri olan hastalarda akciğer BT skorları, D-dimer, üre, kreatinin, ferritin, AST, LDH, GGT, troponin, CRP, nötrofil değerleri hafif-orta seyirli olanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 2). Tek değişkenli analize göre klinik seyri etkileyen faktörler, lojistik regresyon analizi ile de değerlendirildi. Bu analiz, artan ferritin, LDH ve CRP düzeylerinin şiddetli klinik seyirle ilişkili olduğunu ortaya koydu ($p<0.05$, "odds ratio" (OR)=1.002, $p<0.05$, OR=1.002, $p<0.05$, OR=1.192) (Tablo 3).

İRDELEME

Çalışmamızda düşük Ct değerlerinin, şiddetli klinik seyir, yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite ile ilişkili olmadığını tespit ettik. Özellikle hastaların örnek alınma zamanına kadar geçen semptom sürelerinin gruplar arasında benzer olması yapmış olduğumuz çıkarımın güvenilir yanını ve literatürdeki benzer çalışmalara üstünlüğünü göstermektedir. Öte yandan, yaş, akciğer BT skorları, serum ferritin, LDH ve CRP düzeylerinin şiddetli klinik seyir ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu tespit ettik.

COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2 viral yükünün klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Klinik çalışmalar viral yükteki artışın olumsuz bir klinik seyir ile ilişkili olduğunu göstermekle birlikte diğer kohortlar ve postmortal çalışmalar COVID-19 ile ilişkili doku hasarının ve klinik durumun Ct değerleri ile korele olmadığını bildirmiştir (8, 15-19). Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak Argyropoulos ve arkadaşları (20), viral yükün hastalık şiddeti ile ters orantılı olduğunu ve hafif COVID-19 hastalarında şiddetli COVID-19 hastalarına kıyasla viral yükün daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çelişkili veriler büyük olasılıkla hastaların semptom süreleri ve örnekleme tekniği farklılığından kaynaklanmaktadır.

Faíco-Filho ve arkadaşları (21), viral yükle, hastalık şiddeti ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulmuş olup viral yükün, COVID-19 hastalarında prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Söz konusu yazarlar viral Ct değeri ile mortalite oranı arasında bir ilişki bulmuştur; ancak analizlerine semptom süresi dahil edilmemiştir. Bu durum çalışmalarının bir sınırlılığı olarak kabul edilebilir. Magleby ve arkadaşları (22), daha yüksek viral yükün artmış entübasyon riski ve daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Ancak viral yükü yüksek hastalarda, semptom süresi 7 gün iken, viral yükü düşük hastalarda bu süre 8-10 gündür. Bu bulgu, yazarlar tarafından da çalışmanın en önemli sınırlılıklarından biri olarak kabul edilmiştir. Huang ve arkadaşları (23), periyodik Ct ölçümleri yapmış ve mortalitenin hastaların klinik seyri sırasında viral yükteki değişikliklerle ilişkili olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte, analizlerine örnek alınıncaya kadar geçen semptom süresini dahil etmemişlerdir. Öte yandan Salto-Alejandre ve arkadaşları (24), 321 hasta ile yapılan çalışmalarında, viral yük ile hastaların klinik durumu arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Ayrıca viral yükün mortalite riskiyle ilişkili olmadığını da belirtmişlerdir. Maltezou ve arkadaşları (25), yüksek viral yükün yoğun bakıma sevk, mekanik ventilasyona gereksinim ve mortalite riskleri ile ilişkisi olmadığını tespit etmiştir. Amodio ve arkadaşları (26), yoğun bakıma sevk edilen hastalarda Ct değerinin hastaneye yatırılmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmiştir. Ancak yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra, Ct değeri ile yoğun bakım ünitesine sevk ve mortalite riski arasında bir ilişki bulamamışlardır.

COVID-19 hastalığı sırasında viral yükün dinamik bir seyir izlediği bilinmektedir (27). Çalışmamızda, şiddetli klinik ve hafif-orta klinik ile seyreden hasta grupları arasında semptom süreleri açısından farklılık bulamadık. Bu nedenle, viral yük ile klinik durum arasında hiçbir ilişki olmadığına dair tespitimiz, daha önce literatürde bildirilen bulgulara göre daha güvenilirdir.

Bazı çalışmalar, COVID-19'lu hastalarda akciğer BT bulgularına dayalı olarak akciğer tutulumunun kapsamını değerlendirmek için yarı nicel bir skorlama sisteminin kullanılmasını desteklemektedir (28). Çalışmamızda akciğer BT skoru da hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdi.

Çalışmamızda, yüksek serum ferritin, CRP ve LDH düzeylerinin şiddetli klinik seyir ile ilişkili olduğu ortaya koyduk. Bu nedenle, söz konusu bulgular COVID-19 hastalarında kötü prognostik faktörler olarak kabul edilebilir. Yüksek serum ferritin, CRP ve LDH düzeylerinin ciddi inflamasyon ve doku hasarının göstergesi olduğu bildirilmiştir (29-32). Bulgularımız bu çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızın bulguları değerlendirilirken dikkate alınması gereken bazı sınırlılıklar mevcuttur. Öncelikli olarak, viral yük ölçümleri ilk tanı sırasında ve yalnızca bir kez yapıldı; ardından gelen viral yükteki değişiklikler ve klinik sonuçlar üzerindeki potansiyel etkiler değerlendirilmedi. İkinci olarak, nazofaringeal sürüntüler aynı sağlık personeli tarafından yapılmadı. Ancak örneklem büyüklüğümüzün yeterli olması ve örnek alınma zamanına kadar geçen semptom sürelerinin gruplar arasında benzer olması çalışmamızın güçlü taraflarıydı.

Sonuç olarak; çalışmamızda klinik seyrin şiddetli veya hafif-orta düzeyde seyretmesi viral yük ile ilişkisiz bulundu. Aynı doğrultuda yoğun bakım ünitesine yatış ve mortaliteyi öngörme açısından da viral yük kullanışsız bulundu. Bunun yanında; yaş, yüksek akciğer BT skorları, serum ferritin, LDH ve CRP düzeylerinin şiddetli klinik seyirle anlamlı düzeydeki ilişkisi çalışmamızda tespit edildi.

Hasta Onamı

Çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapılmıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 20 Temmuz 2020 tarih ve 2020/156 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – A.D.H., C.E.Ö.; Tasarım – A.D.H., C.E.Ö.; Denetleme – A.D.H., C.E.Ö.; Kaynak ve Fon Sağlama – M.A.Ö., S.D.; Malzemeler/Hastalar – M.A.Ö., S.D., M.E.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme – M.A.Ö., B.C.U. M.E.Ö; Analiz ve/veya Yorum – S.D., A.D.H., B.C.U.; Literatür Taraması – N.M., B.C.U., Ö.A.; Makale Yazımı – A.D.H., N.M., Ö.A.; Eleştirel İnceleme – N.M., Ö.A., M.E.Ö.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. Erratum in: Lancet. 2020;395(10229):1038. Erratum in: Lancet. 2020;395(10229):1038. [CrossRef]
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13. [CrossRef]
3. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(8):e0238215. [CrossRef]
4. Joynt GM, Wu WK. Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean? Lancet Infect Dis. 2020;20(6):635-6. [CrossRef]
5. Trunfio M, Venuti F, Alladio F, et al. Diagnostic SARS-CoV-2 cycle threshold value predicts disease severity, survival, and six-month sequelae in COVID-19 symptomatic patients. Viruses. 2021;13(2):281. [CrossRef]
6. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;20(6):656-7. [CrossRef]
7. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26(5):672-5. Erratum in: Nat Med. 2020;26(9):1491-3. [CrossRef]
8. Abdulrahman A, Mallah SI, Alqahtani M. COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2021;21(1):688. [CrossRef]
9. Fuller JA, Njenga MK, Bigogo G, et al. Association of the CT values of real-time PCR of viral upper respiratory tract infection with clinical severity, Kenya. J Med Virol. 2013;85(5):924-32. [CrossRef]
10. Erişkin hasta tedavisi [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. [erişim 05 Şubat 2022]. https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html
11. Living guidance for clinical management of COVID-19 [İnternet]. Geneva: World Health Organization (WHO). (erişim 10 Ağustos 2022). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf
12. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. Radiology. 2020;296(2):E41-5. [CrossRef]
13. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. Radiology. 2020;296(2):E55-64. [CrossRef]
14. Ooi GC, Khong PL, Müller NL, et al. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. Radiology. 2004;230(3):836-44. [CrossRef]
15. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts mortality in patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. Cancer Cell. 2020;38(5):661-71.e2. [CrossRef]
16. de la Calle C, Lalueza A, Mancheño-Losa M, et al. Impact of viral load at admission on the development of respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(6):1209-16. [CrossRef]
17. Louie JK, Stoltey JE, Scott HM, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic infections due to severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) in San Francisco long-term care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol. 2022;43(1):123-4. [CrossRef]
18. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. JAMA Intern Med. 2020;180(11):1447-52. [CrossRef]
19. Skok K, Stelzl E, Trauner M, Kessler HH, Lax SF. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. Virchows Arch. 2021;478(2):343-53. [CrossRef]
20. Argyropoulos KV, Serrano A, Hu J, et al. Association of initial viral load in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patients with outcome and symptoms. Am J Pathol. 2020;190(9):1881-7. [CrossRef]
21. Faíco-Filho KS, Passarelli VC, Bellei N. Is higher viral load in SARS-CoV-2 associated with death? Am J Trop Med Hyg. 2020;103(5):2019-21. [CrossRef]
22. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4197-205. [CrossRef]
23. Huang JT, Ran RX, Lv ZH, et al. Chronological changes of viral shedding in adult ınpatients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71(16):2158-66. [CrossRef]
24. Salto-Alejandre S, Berastegui-Cabrera J, Camacho-Martínez P, et al; Virgen del Rocío Hospital COVID-19 Working Team. SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal swabs is not an independent predictor of unfavorable outcome. Sci Rep. 2021;11(1):12931. [CrossRef]
25. Maltezou HC, Raftopoulos V, Vorou R, et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. J Infect Dis. 2021;223(7):1132-8. [CrossRef]
26. Amodio E, Pipitone RM, Grimaudo S, et al. SARS-CoV-2 viral load, IFNλ polymorphisms and the course of COVID-19: an observational study. J Clin Med. 2020;9(10):3315. [CrossRef]
27. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Euro Surveill. 2020;25(32):2001483. Erratum in: Euro Surveill. 2021;26(7). [CrossRef]
28. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(5):1072-7. [CrossRef]
29. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: a living systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(6):e0253894. [CrossRef]
30. Hashem MK, Khedr EM, Daef E, et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. EJB. 2021;15(1):1-9. [CrossRef]
31. Rubio-Sánchez R, Lepe-Balsalobre Esperanza, Viloria-Peñas MM. Prognostic factors for the severity of SARS-CoV-2 infection. Adv Lab Med. 2021;2(2):253-8. [CrossRef]
32. de Bruin S, Bos LD, van Roon MA, et al; Amsterdam UMC COVID-19 Biobank Investigators. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. EBioMedicine. 2021;67:103378. [CrossRef]